Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
Direktor: Professor Dr. Fischer.

Ueber eigenartige Infarkte und Nekrosen in der Milz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Else Kroll
aus München

Rostock
Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei
1930

Meinem Vater gewidmet

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Fischer
Referent: Prof. Dr. med. Fischer

Das gewöhnliche Bild des Milzinfarktes, wie es typisch für Embolie der Milzarterien etwa bei bestehender Endocarditis hervorgebracht wird, ist dem Pathologen längst gut bekannt. In den letzten Jahren sind aber eine Anzahl anderer Milzveränderungen bekannt geworden, die ebenfalls mit Nekrosen einhergehen und gelegentlich auch mit echtem Milzinfarkt vergesellschaftet waren. Vor allem ist hier zu nennen der Begriff der sogenannten Fleckmilz, wie er zuerst von Feitis aufgestellt worden ist. Eine gewisse Beziehung hierzu können auch haben die sogenannten periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen, die vorwiegend in atrophischen Milzen bei schwerer arterieller Gefäßveränderung gefunden werden.

Wir möchten hier einen Fall mitteilen, der im Rostocker pathologischen Institut zur Beobachtung kam und wegen der makroskopisch und mikroskopisch anatomisch erhobenen Befunde, die sich weder den bekannten Bildern von Milzinfarkt noch von Fleckmilz ganz einordneten, eine genaue Untersuchung erforderte.

Auszug der Sektionsdiagnose.

78 Jahre alter Mann. Thrombose der Vena iliaca rechts und links. Embolie eines größeren Astes der rechten und eines kleineren Astes der linken Lungenarterie. Infarkte im rechten Unterlappen und in der Lingula. Zum Teil eingeschmolzene Bronchopneumonie beiderseits. Pleuraadhäsionen über den Spitzen. Verkalkte Tb. in der linken Spitze und einem Bronchiallymphknoten. Ziemlich schwere Arteriosklerose der Kranzgefäße, sowie der Bauchaorta; dicht

obenhalb des Tripus Halleri ein rundes atheromatöses Geschwür. Großer, eigenartig frischer Infarkt der Milz, alte und frische Perisplenitis. Phlebolithen des Plexus prostaticus. Kolloidkropf rechts oben, schwere Tracheitis und Bronchitis. Altersemphysem der Lungen.

Makroskopische Beschreibung.

Die Milz ist etwas vergrößert, mißt 10:7½:3½. Das Gewicht beträgt 165 g. Die Konsistenz ist mäßig fest und elastisch. Die Milzkapsel ist von grau-rötlicher Farbe, zeigt an der Oberfläche trüb-weißlich aussehende Verfärbungen, die besonders am Rand hervortreten. An der ganzen Oberfläche findet sich eine unregelmäßig grobe und feine Fältelung mit Verdickung der Kapsel in den Rinnen dieser Falten. An der Facies diaphragmatica ist ein etwa fünfmarkstückgroßer unregelmäßig begrenzter Herd zu erkennen, in dessen Bereich die Kapsel erhaben und beträchtlich verdickt ist, eine schwielige und teilweise knorpelige Beschaffenheit aufweist und stellenweise Verwachsungen mit der Umgebung zeigt. Solche finden sich auch am unteren Pol mit dem Fettgewebe des großen Netzes. — Die Schnittfläche ist dunkelrot, fest. Der Blutgehalt ist im ganzen vermehrt. Das Parenchym quillt über die Schnittfläche nicht hervor, ist kaum abstreichbar und läßt das Trabekelwerk außerordentlich deutlich hervortreten. Die Milzknötchen sind im allgemeinen spärlich, klein, aber gut erkennbar. In der Mitte des Organs findet sich ein Bezirk, der von außen kaum zu erkennen war, der sich auf dem Schnitt aber stark abgrenzt und außerordentlich unregelmäßig gestaltet ist. Er nimmt fast die ganze Tiefe der Schnittfläche ein. Als größte Breite zeigt er 3 cm, doch ist hervorzuheben, daß sich an seinem Rand vielfach Ausläufer finden, die wurzelartig sich weit in die Umgebung erstrecken. Dieser ganze Ab-

schnitt sinkt auf dem Schnitt etwas ein, ist in den mittleren Abschnitten schmutzig grau-gelb gefärbt, trocken und gekörnt und läßt im Zentrum keinerlei Struktur mehr erkennen. Nach außen ist der ganze Abschnitt von einer ziemlich breiten dunkelroten Zone umgeben. Neben diesem, das Organ fast in der ganzen Dicke durchsetzenden Herd finden sich in der Nachbarschaft noch mehrere, meist schmalere, aber vielfach sich verzweigende Herde von schmutzig grauer Farbe, deren Rand meist eine dunkelrote Farbe aufweist. In den Herden ist von typischer Zeichnung fast nichts mehr zu erkennen, höchstens noch die Durchschnitte durch Trabekel und größere Gefäße. Außerhalb der Herde in ziemlich blutreichem Milzgewebe erkennt man auf dem Durchschnitt auch eine kleinere thrombosierte Vene.

Nachdem das Organ in Kaiserlingscher Flüssigkeit gehärtet worden war, wurden Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt und folgende Färbemethoden angewandt: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica-Carmin, Bielschowsky, Eisen- und Kalkfärbung, Häm. Sudanfärbung.

Mikroskopische Beschreibung.

a) Gefäße innerhalb der infarzierten Abschnitte.

Mikroskopisch finden sich in unmittelbarer Umgebung der noch zu beschreibenden infarzierten Abschnitte mehrere kleine Trabekelarterien, deren Lichtung vollkommen ausgefüllt ist. Das Endothel ist teilweise geschwunden, teilweise gewuchert. Man findet nämlich vornehmlich im Bereich des früheren Endothels Zellen, deren Kern oval und chromatinreich ist. Diese Zellen bilden keinen einreihigen Belag, liegen meist in Haufen und lassen sich gegeneinander schlecht abgrenzen. Ein Teil dieser Zellen läßt keinen Kern oder nurmehr

Schatten von ihm erkennen; das Protoplasma dieser Zellen ist eigentümlich schmutzig graublau und trüb, wie man es bei Kern- und Zelldegenerationen, vor allem solchen, die mit Chromatolyse einhergehen, zu sehen gewohnt ist. Zwischen diesen Zellen sowie im Hauptbereich der Lichtungen finden sich teils schollige, teils balkenartige Massen aus schwach rötlich tingierter, teils fast farbloser trüber Substanz (bei van Gieson-Färbung braun-gelb schollig aussehend). Bei den einzelnen zerlegten Arterien schwankt die Quantität dieser scholligen Massen, mitunter überwiegen die oben beschriebenen Zellen. In diesen oft homogen erscheinenden Massen sieht man neben Zelleinschlüssen, Vakuolen, in denen deutliche Schatten ausgelaugt erscheinender Erythrozyten liegen. Vereinzelt finden sich sowohl am inneren Rand der ehemaligen Lichtung wie innerhalb der beschriebenen Ausfüllungen gelappt-kernige Leukozyten. In den Arterienwänden finden sich nirgends Zeichen entzündlicher Veränderungen. Die Wand der Gefäße ist nämlich durchweg verbreitert und besteht aus homogenem, kernarmem Bindegewebe. Die Elastica-Färbung zeigt teils eine Verdichtung mit dicken, stark gewellten Fasern und deutliche Absplitterung von elastischen Fasern, teils Degeneration: schollig trüb-blauschwarz gefärbtes Elacin. Es gibt nun weiterhin alle Uebergänge zwischen fortgeschritteneren Degenerationen in dem Sinn, daß sowohl die Gefäßwand, wie das umgebende Trabekel-Bindegewebe, wie die Lichtung ausfüllende Blutbestandteile der Nekrose anheimgefallen sind. Man erkennt dann bloß noch kaum färbbare, schollige und trübe Massen, in denen man die frühere Anordnung der Gefäßwand noch eben ahnen kann. Es ist eine auffallende Erscheinung und für die Entwicklung der vorliegenden Veränderung bedeutsam, daß innerhalb der infarzierten Abschnitte vielfach das Trabekular- und Gefäßsystem die am weitest fortgeschrittene

Degeneration bis zum völligen Untergang aufweisen, während das eigentliche Milzparenchym jedenfalls noch mehr erhaltene Zellbestandteile sehen läßt. Aber das trifft nicht allenthalben zu. Man findet auch infarzierte Gebiete, in denen die Trabekel und Gefäße noch ausgezeichnet erhalten sind. Soweit die Veränderungen an den Gefäßen der infarzierten Partien.

b) Gefäße außerhalb der infarzierten Partien.

Außerhalb der letzteren finden sich nun gleichfalls weitgehend degenerative Veränderungen an den Gefäßen. Die Wandung der kleinen Arterien und Kapillaren ist bei allen hyalin entartet, imponiert als homogener rötlicher Wandring, an dessen Innenfläche man häufig einen Endothelbelag vermißt, während andere ein noch zartes, zum Teil sogar etwas aufgelockertes Endothel erkennen lassen. Auch hier ist überall das Bindegewebe der Trabekel weitgehend hyalin, schollig und kernlos.

Pigmentbeschreibung.

Unregelmäßig verteilt finden sich an vereinzelten Trabekeln aller Milzabschnitte gelbbraune, zum Teil fast schwarze Pigmentablagerungen in Form von Körnern und kleinen unregelmäßig gestalteten Klumpen. Die Verteilung dieses Pigments ist derart, daß es am reichlichsten in der Milzkapsel gelegen ist, sowohl intra- als extrazellulär. Die spezifische Färbung (positiver Ausfall der Berliner Blau-Reaktion) sowie Art und Lagerung des Pigments, besonders auch im Bereich der Kapsel und in der Nähe großer Venen, weist mit Sicherheit darauf hin, daß es sich um Hämosiderin handelt. Im Reticulum und in den Pulpazellen finden sich sowohl innerhalb als auch außerhalb der Infarkte nur

mäßig starke Hämosiderinablagerungen. Innerhalb der infarzierten Partien liegen sie meist häufchenartig um verlegte Arterien oder auch unabhängig von diesen. Hämotoidin konnte in den infarzierten Abschnitten nirgends nachgewiesen werden.

Milzkapsel.

Sie ist, wie schon makroskopisch erwähnt, verdickt und läßt auch mikroskopisch die angegebenen Verwachsungen erkennen, die vornehmlich mit dem Fettgewebe des großen Netzes bestehen. Auch hier ist das Bindegewebe hyalin entartet, wenn auch nicht so hochgradig wie im Trabekelsystem. Stellenweise finden sich fleckige Verdickungen der Milzkapsel mit starker Ablagerung von Hämosiderin und auch geringer Ablagerung von Kalksalzen.

Milzparenchym.

Zunächst die Befunde in den nicht infarzierten Abschnitten. Da ist hervorzuheben, daß die Milzfollikel außerordentlich klein, atrophisch sind. In der Umgebung der Follikelarterien und Trabekelzüge finden sich nur spärliche Anhäufungen lymphatischer Zellen, die morphologische Veränderungen nicht erkennen lassen. Ihre bald runden, bald etwas ovalen Kerne zeigen wechselnden Chromatingehalt. Die Milzpulpa weist ebenfalls keine Veränderungen auf. Ihr Blutgehalt ist reichlich. Die Sinus sind stellenweise übermäßig mit Blut gefüllt. An den zelligen Elementen der Pulpa sind im einzelnen keine besonderen krankhaften Befunde zu erheben. Eine Vermehrung der Reticulumzellen ist nicht zu erkennen, ebensowenig Mitosen, die auf eine aktive Wucherung hinweisen würden. Spezifische Färbungen lassen auch keine Zunahme der Reticulumfasern nachweisen.

Die infarzierten Abschnitte weisen in der Peripherie meistens eine hyperämische Randzone auf. In dieser Zone erkennt man ganz mit Erythrozyten angefüllte Hohlräume, die umsäumt und durchzogen sind von Elementen des Reticulums: es finden sich Züge und Stränge ovaler und spindliger Zellen, die zum Teil groß und gequollen erscheinen, einen relativ großen, blassen chromatinarmen ovalen, oder einen chromatinreicheren, mehr spindligen Kern aufweisen. Im Zentrum der infarzierten Abschnitte sieht man überall noch spärliche Reste des Reticulums, einzeln liegende spindlige und ovale Zellen oder kleine Gruppen von solchen liegen verstreut in nekrotischen Massen, innerhalb derer in wechselndem Maße rote Blutkörperchen erhalten sind. Die Ausdehnung des Zelluntergangs ist nun in den großen und kleineren Herden recht verschieden. Man findet teils völlig nekrotische Herde, in denen kaum noch ein paar Zellkerne nachweisbar sind — diese Befunde sind selten. Häufiger sind die Nekrosen nicht vollkommen. Neben sehr zahlreichen Kerntrümmern sind noch Schatten von Zellen und auch einzelne noch ganz gut erhaltene Zellen zu erkennen, aber fast nirgends größere Ansammlungen von Lymphozyten, insbesondere nirgends mehr noch erkennbare Follikel. Die Trabekel und Gefäße sind meist noch leidlich erhalten. Am Rand der nekrotischen Herde ist der Befund wechselnd: teils ohne scharfe Grenzzone Uebergang in ziemlich normales, allerdings blutreiches Milzparenchym, teils aber auch, meist strichweise, schmale Grenzzonen mit stärkerer Leukozytenansammlung. An solchen Stellen sind auch vereinzelte fetthaltige Zellen mit schaumartigem Protoplasma zu sehen. Hämatoidinkristalle sind in den nekrotischen Herden nicht gefunden worden, Hämosiderin ziemlich reichlich, indes nicht mehr als im nicht infarzierten Milzgewebe.

Zusammenfassung.

Aus der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung ersieht man, daß nicht nur ein ziemlich ungewöhnlich gestalteter Infarkt vorliegt, sondern auch weitere Nekrosen, die neben dem Infarktherd fast das ganze mittlere Drittel der Milz einnehmen. Diese Nekrosen, die in Nachbarschaft des großen Infarktherds liegen, stellen kleine zahlreiche Herde dar, die (soweit aus dem ausgelegten Schnitt ersichtlich) nicht mit ihm in Verbindung stehen. Ihre Anordnung gleicht der bei der sog. Fleckmilz bestehenden weitgehend.

Die Bewertung der erhobenen Befunde ist nicht ganz einfach.

Die Entstehung des größeren Infarktes ist zwar zweifellos auf Verlegung arterieller Gefäße zu beziehen: aber offenbar hat nicht eine embolische Verlegung eines größeren Arterienastes stattgehabt — denn die macht das klassische Bild des keilförmigen anämischen Infarktes. Auch war pathologisch nichts von einem Thrombus oder Embolus in einem größeren Milzgefäß zu finden.

Dagegen fanden sich mikroskopisch recht ausgedehnte Veränderungen der arteriellen Gefäße. Sehen wir zunächst ab von der schweren hyalinen Entartung, die an allen kleinen Gefäßen der ganzen Milz zu erheben war: so fanden sich außerdem noch sicher 1. an nicht ganz kleinen Arterien die Befunde von Thromben im Lumen, 2. da und dort auch die Befunde völliger entarteritischer Obliteration.

Und zwar waren diese Befunde fast ausschließlich in den infarzierten Herden zu finden, nicht aber im erhaltenen Milzparenchym.

Daraus geht zweifellos hervor, daß diese unter 1 und 2 genannten Veränderungen für das Zustandekommen der Nekrosen von Einfluß gewesen sind. Für die

Entstehung des größeren Infarktes ist, wie schon angedeutet, eine Verlegung kleiner arterieller Gefäße verantwortlich zu machen. Somit ist es, obwohl eine Embolie, ausgehend von einem atheromatösen Geschwür der Brustaorta, vorliegen könnte, deshalb nicht zur typischen Keilform gekommen, weil es sich nur um embolische Verlegung kleiner Trabekelarterien und nicht um einen Verschluß der größeren Milzarterien handelt.

An den Venen haben sich entsprechende Veränderungen nicht nachweisen lassen. Die sehr hochgradige, über die ganze Milz verbreitete hyaline Entartung der kleinen und kleinsten Gefäße hat dagegen für das Zustandekommen der geschilderten nekrotischen Herde keine ursächliche Bedeutung. Dafür spricht ja vor allem, daß auch in den gut erhaltenen Milzabschnitten diese Hyalinose gleich stark war wie in den nekrotischen. Diese starke hyaline Entartung der Milzgefäße ist außerdem eine sehr häufige, man kann sagen im Alter ausnahmslos in der Milz angetroffene Erscheinung, und soviel uns bekannt ist, führt sie nie zu Nekrosen. Daß sie eine gewisse allgemeine Atrophie des Pulpa- und Follikelgewebes zur Folge hat, wird dagegen kaum zu bestreiten sein — eine solche ist ja auch eine typische Alterserscheinung.

Nicht ganz einfach zu beantworten ist die Frage: wie alt sind die Infarkte und Nekrosen? Histologisch fanden sich so gut wie keine Zeichen einer Narbenbildung am Rande des Infarktes, auch fehlten z. B. Verkalkungen und sog. Eiseninkrustationen. Und selbst die unmittelbar nach Entstehung einer Nekrose einsetzende Gewebsreaktion — Austritt von Wanderzellen, Bildung einer hämorrhagischen leukozytären Randzone ist in unserem Fall vielfach ganz spärlich, ja sie wird zum Teil sogar vermißt. Daraus folgt, daß die Nekrosen erst in allerletzter Zeit entstanden sein können, vielleicht

zum Teil erst sub finem. Und falls sie zum Teil schon einige Tage oder gar Wochen ante exitum entstanden sein sollten, so wäre das Versagen der Reaktion des Organs gegen diese Absterbeprozesse hervorzuheben. Nach dem klinischen Verlauf könnte diese Auffassung recht gut zutreffen. Es handelte sich um einen Krankheitsprozeß, der mit Lungenentzündung einsetzte und gegen acht Wochen währte; während der letzten vier Wochen waren die Lebensäußerungen so schwach, daß tagelang immer der Eintritt des Todes erwartet wurde. Man kann beinahe von einer vita minima in den letzten Wochen sprechen.

Selbständige Arterienerkrankungen — und zwar eine Art Karrikatur der von Herxheimer näher geschilderten hyalinen Gefäßveränderung mit Thrombose und Endarteritis obliterans — sind die Grundlage der von Feitis zuerst geschilderten sog. Fleckmilz, bei der über die ganze Milz verstreute, sehr verschieden große, oft wunderlich gestaltete, infarktartige Herde auftreten und zwar vorzugsweise unter der Kapsel. In diesen Nekrosen finden sich die Bälkchen und Arterien meist gut erhalten.

Im Schrifttum sind bis jetzt 14 solcher Fälle bekannt. Man kann hier drei Typen unterscheiden:

1. einen akuten Typ mit ganz großen Milzen (Gewicht zwischen 3—600 g); sie entstehen hier toxisch-thrombotisch und charakteristisch ist dabei in einigen Fällen die ausgedehnte Rindennekrose der Nieren (Eklampsie) gewesen.
2. der häufigste Typ der arteriosklerotisch-autotoxische Typ mit kleinen oder normalen Milzen, oft mit gleichzeitig typisch ausgebildeten Infarkten.
3. ein rein toxischer Typ, einmal bei perniziöser Anämie gesehen.

Nach dem Schrifttum kann kein Zweifel vorliegen, daß der unter 2. geschilderte Typ dem Befund in unserem Fall recht nahe steht; die mikroskopischen Befunde, wie sie im zuletzt beschriebenen Fall von Hosoi niedergelegt sind, gleichen denen unseres Falls zum Verwechseln. Nur makroskopisch weicht unser Fall insofern von dem Typ der Fleckmilz ab, als die Nekrosen nicht so ausgedehnt und nicht so deutlich abgegrenzt sind wie in den Fällen des Schrifttums.

Auch bezüglich der Genese ist ein Unterschied zu erwähnen. Bei den Fleckmilzen vom Typ 2 (dem häufigsten) lag immer eine mehr oder weniger schwere Nierenschädigung vor (desgleichen bei Typ 1) und es wird sicher zu Recht angenommen, daß diese im Verein mit der Gefäßveränderung für das Zustandekommen der Nekrosen verantwortlich zu machen ist. In unserem Fall lag eine Nierenschädigung nicht vor, weder nach klinischem, noch nach anatomisch-histologischem Befund.

Die von Christeller, Puskepellies, Klinge und Rotter beschriebenen periarteriellen Eisen- und Kalkinkrustationen der Milz werden zum Teil mit Infarktbildung in Zusammenhang gebracht, etwa in der Art, daß durch die Gefäßwand Blutungen entstehen und in diesen hämorrhagisch-nekrotischen Herden späterhin eine Kalkablagerung erfolge, die zu derartigen Bildungen um die Arterien führen kann. Anfänge solcher Vorgänge waren auch in unserem Fall zu sehen, vorzugsweise in der Peripherie der Milz.

Nach unseren Ausführungen hätten wir also in unserem Fall die Bildung infarktartiger nekrotischer Herde auf dem Boden schwerer arterieller Gefäßveränderungen; ein Bild, das genetisch sicher genau gleich zu beurteilen ist wie die in letzter Zeit beschriebenen seltenen Fälle von sog. Fleckmilz.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Fischer, für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei Ausführung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

Matsumo: Virchows Archiv für path. Anatomie 1922/240. Ueber Wandveränderungen der kleinen Milzarterien.

Schupisser: Virch. Arch. f. path. Anat. 1922. Ueber Eiseninkrustationen bei lokalen Blutungen.

Hueck: Münch. med. Wochenschr. 1920. Heft 19/21. Wesen und Ursache der Arteriosklerose.

Hueck: Verhandlungen der Dtsch. Path. Gesellschaft. Die Milz als Blutbehälter.

Schmidt: Krehl-Marchands Handbuch der Allgem. Pathol. 3, 2. Abt. Die Verkalkung.

Kraus: Beitrag z. path. Anatomie und allg. Pathol. Ueber ein bisher unbekanntes eisenhaltiges Pigment der Milz.

Herxheimer: Berliner klin. Wochenschrift 1917. Ueber das Verhalten der kleinen Gefäße der Milz.

Christeller: Virchows Arch. f. path. Anatomie. 250 Heft 1/2. Die periarteriellen Eiseninkrustationen in der Milz.

Klinge: Virchows Arch. f. path. Anatomie 255. Heft 3. Ueber die Entstehung periarterieller Eisen- und Kalkinkrustationen.

Rotter: Virchows Arch. f. path. Anatomie 259. Heft 3. Ueber seltenere Milzerkrankungen.

Lubarsch: Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie. II. Teil. Fleckmilz.

Oberniedermeyer: Krankheitsforschung III. Bd. 1926.

Hosoi: Multiple necroses of the spleen. Arch. of path. VI. 1928. S. 26.

Lebenslauf

Ich, Else Kroll, wurde am 12. Dezember 1902 in Ulm a. D. als Tochter des Kaufmanns Max Kroll und seiner Ehefrau Lina, geb. Wackenhut, geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule, drei Jahre die höhere Mädchenschule und sechs Jahre das Mädchen-Realgymnasium zu München und bestand dort März 1923 das Abitur. Ich studierte dann in München, Tübingen, Freiburg (1925 Physikum) und Rostock, wo ich im Mai 1928 das medizinische Staatsexamen bestand.